

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1923-1924 — N° 58

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
de la
BISMUTHOTHÉRAPIE
dans les
SYPHILIS CUTANÉO-MUQUEUSES et VISCÉRALES

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON
et soutenue publiquement le 19 Décembre 1923

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Henri CICILE

né à POITIERS (Vienne) le 8 Février 1899



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1923

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA BISMUTHOTHÉRAPIE DANS LES
SYPHILIS CUTANÉO-MUQUEUSES
ET VISCÉRALES

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1923 - 1924 — N° 58.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

de la

BISMUTHOTHÉRAPIE

dans les

SYPHILIS CUTANÉO-MUQUEUSES et VISCÉRALES

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 19 Décembre 1923

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Henri CICILE

né à POITIERS (Vienne) le 8 Février 1899



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

—
1923

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire.....	MM. H. HUGOUNENQ.
Doyen	J. LEPINE.
Assesseur	ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE,
LACASSAGNE, TESTUT, FLORENCE (A.), TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM. BARD.
Cliniques chirurgicales.....	ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	TIXIER.
Clinique ophtalmologique.....	BERARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	COMMANDEUR.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	ROLLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.....	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	WEILL.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	POLLOSSON (A.).
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....	LANNOIS.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	ROCHET.
Chimie biologique et médicale.....	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie.....	CLUZET.
Matière médicale et Botanique.....	HUGOUNENQ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	MOREL.
Anatomie	BRETIN.
Histologie	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie Interne.....	POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	DOYON.
Anatomie pathologique.....	COLLET.
Chirurgie opératoire.....	MOURIQUAND.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....	PAVIOT.
Médecine légale.....	VILLARD.
Hygiène	ARLOING (F.).
Thérapeutique, hydrologie et climatologie.....	Etienne MARTIN.
Pharmacologie	COURMONT (P.).
	PIC.
	X.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM. VALLAS.
— — Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.
— — Chimie minérale.....	BARRAL.
— — Urologie	GAYET.

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique.....	MM. PATEL.
Orthopédie	LAROYENNE.
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	CHATIN.
Chirurgie expérimentale.....	LERICHE.
Stomatologie	TELLIER.

AGREGES

MM. NOGIER.	MM. COTTE.	MM. CORDIER (V.).	MM. MAZEL.
GARIN.	DUROUX.	ROUBIER.	SANTY.
SAVY.	TRILLAT.	FAVRE.	DUNET.
FROMENT.	SARVONAT.	BONNET.	CHALIER (André).
THEVENOT (Lucien)	FLORENCE (G.).	RHENTER.	CHALIER (Joseph).
PIERY.	ROCHAIX.	LEULIER.	NOEL.
			CORDIER (Pierre).

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. NICOLAS, président ; PIÉRY, assesseur ;
FAVRE et ROUBIER, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE CHÉRIE
DE MA SŒUR LOUISE

A MA GRAND'MÈRE

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Faible témoignage de ma profonde
reconnaissance et de mon affection filiale.

A MA TANTE

A MES SŒURS ET A MON BEAU-FRÈRE

A TOUS LES MIENS ET AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR NICOLAS

Professeur de Clinique dermatologique et syphiligraphique
Chevalier de la Légion d'Honneur

Nous le remercions du très grand honneur qu'il nous a fait d'accepter la présidence de cette thèse ; nous le remercions aussi de nous avoir toujours accueilli avec bienveillance et amabilité dans son service. Nous sommes heureux de pouvoir lui en témoigner notre plus grande reconnaissance et notre respectueuse admiration.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GATÉ

Ancien chef de Clinique de dermato-syphiligraphique

A MES JUGES

A MES MAÎTRES

DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE POITIERS

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

ET DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

AVANT-PROPOS

A l'issue de nos années d'études médicales, nous ne voulons pas effectuer ce travail sans exprimer toute la gratitude et le respect que nous devons à tous les maîtres avec lesquels nous nous sommes trouvé en contact, pendant ces cinq années d'apprentissage, et qui nous ont guidé de leurs conseils éclairés dans le sentier ardu de la médecine.

Notre reconnaissance s'adresse tout d'abord à nos maîtres de l'Ecole de médecine de Poitiers, en particulier au Docteur DELAUNAY, qui nous ont, les premiers, initié à l'étude des sciences médicales.

Puis, voici nos maîtres de l'Ecole de Lyon, devant lesquels nous allons comparaître, pour la dernière fois ; nous tenons à les remercier de l'enseignement qu'ils nous ont donné pendant quatre années. Parmi eux, nous nous montrons tout particulièrement reconnaissant envers M. le Professeur NICOLAS et M. le Docteur GATÉ, puis, enfin, envers MM. les Docteurs MOUTOT et JUNQUET, qui ont bien voulu nous guider de leur expérience dans les expérimentations pratiquées dans leurs services.

Il ne faut pas non plus oublier ceux qui ont bien voulu faciliter notre tâche à l'occasion de notre thèse, à savoir : le Docteur CORAZZINI, à Marseille, qui nous a réservé le plus aimable accueil dans son service, et enfin notre vieil et sympathique ami, le Docteur PEYRUS, externe des hôpitaux de Lyon, à l'amabilité duquel nous sommes redevable d'une partie de nos observations.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA BISMUTHÉROTHÉRAPIE DANS LES SYPHILIS CUTANÉO-MUQUEUSES ET VISCÉRALES.

INTRODUCTION

Au cours de notre fréquentation dans les hôpitaux civils et militaires, nous nous sommes particulièrement intéressé à l'étude des manifestations viscérales de la syphilis. Dans la thérapeutique mise en œuvre, les moyens d'action sont nombreux : au Mercure et à l'Iodure, anciennement connus, sont venus s'ajouter les Arsenicaux, et tout récemment le Bismuth. Et, d'emblée, nous est apparue, dans l'appréciation respective de leur valeur thérapeutique, toute la gravité du problème.

A côté des accidents primaires et secondaires que nous avons pu voir évoluer et guérir, se placent les accidents du tertiariisme et de la parasyphilis : quelle est l'action des divers agents thérapeutiques dans ces deux derniers domaines redoutables ? Peuvent-ils enrayer la marche du spirochète, en stérilisant l'organisme, et le mettre à l'abri des lointains accidents tertiaires ou parasyphilitiques.

Pour le Mercure et l'Iodure, on sait déjà que la préservation est incomplète : il y a des syphilis soignées, d'autres qui ne l'ont pas été ; mais il y a surtout des syphilis relativement bénignes, et, à côté, des syphilis malignes, à marche rapide et progressive : cette notion de la plus ou moins grande virulence de l'infection spécifique semble dominer jusqu'ici la notion de la thérapeutique.

En ce qui concerne les Arsenicaux, on manque de recul dans le temps pour apprécier définitivement leur efficacité lointaine. Si l'on a les plus vifs espoirs sur leur cure des accidents de la période primaire et de certains accidents secondaires, on connaît déjà des récives et des rechutes.

La même incertitude règne, à plus forte raison, pour le Bismuth. Le Bismuth est jeune de deux ou trois ans : il commence seulement à se répandre ; il se place au milieu du Mercure et de l'Arsenic, comme un agent thérapeutique de valeur dans les manifestations précoces de la syphilis. Faut-il lui faire confiance pour les manifestations lointaines ? On ne peut actuellement le juger. Mais il nous a paru qu'il ne serait pas inutile d'apporter notre contribution à l'étude thérapeutique du Bismuth dans les syphilis viscérales : « Si modestes soient-ils, dit Escher, il est intéressant de verser tous les documents recueillis dans le dossier du Bismuth. » Ils pourront servir sans doute à l'appréciation ultérieure de cette médication antisiphilitique.

Historique.

La syphilis, qui est apparue en France au xv^e siècle, a été longtemps confondue avec la blennorrhagie. Puis, ce n'est qu'en 1905 que Shaudinn et Hoffmann ont découvert son agent pathogène, le tréponème pâle.

Parallèlement ont évolué, surtout en ces dernières années, les méthodes thérapeutiques mises en œuvre pour la combattre.

Le traitement de la syphilis semble, jusqu'ici, avoir franchi trois étapes :

Dans une première étape, la plus ancienne, c'est le Mercure, aidé de l'Iodure de Potassium, qui semblait le médicament unique, spécifique de l'affection : les discussions étaient alors bornées à l'emploi des sels solubles ou insolubles, à la posologie, aux différentes voies d'introduction du métal dans l'organisme.

Avec la découverte, en 1910, par Erhlich et Hata, d'un composé arsenical, le 606, puis d'un composé voisin, le 914, s'ouvrit une ère de discussions très vives : des polémiques ardentes contestèrent aux

Arsénobenzènes leur pouvoir thérapeutique sur les accidents précoces de la syphilis, puis sur les accidents tardifs. En réalité, et puisqu'il s'agit d'une affection à évolution très longue, la question de la valeur stérilisante des Arsenicaux ne peut être encore absolument tranchée : on sait seulement que les Arsénobenzènes représentent un médicament spécifique de premier ordre ; une stérilisation rapide de l'organisme, un « blanchiment » peut être obtenu en quelques semaines ou en quelques mois.

Le Mercure ne semble pas compter à son actif des résultats aussi rapides et aussi brillants ; il a donc perdu du terrain. Mais il garde des partisans convaincus ; l'action lointaine du Mercure semble réelle ; il est parfois mieux toléré que l'Arsenic ; il conserve enfin un précieux rôle d'adjuvant dans la médication spécifique.

Voilà où en était la question, en 1921, quand Sazerac et Levaditi, reprenant les idées de Sauton et Robert, et celles, plus anciennes, de Balzer, exposèrent leurs recherches sur le traitement des syphilis par le Bismuth. Peu après, Fournier et Guénot, dans les Comptes rendus à l'Académie des Sciences, donnèrent les résultats cliniques obtenus, portant sur 200 malades. C'est enfin au Congrès des Dermatologistes et Syphiliographes de langue française du 8 juin 1922 que la question a pris toute l'ampleur qu'elle méritait.

Le Bismuth, troisième médicament spécifique, a donc vu son emploi se généraliser : après deux ans d'expérimentation, et malgré l'abondance des travaux et documents parus à son sujet, il est difficile

de préciser sa valeur propre et sa place parmi les autres antisypilitiques.

On peut néanmoins, comme nous le disions, apporter sa part à la documentation de ce sujet. Aussi bien voulons-nous, dans ce travail, et en nous basant sur quelques observations, essayer d'étudier, du point de vue clinique, l'action du Bismuth sur les diverses manifestations cutanées, muqueuses et viscérales de la syphilis.

Plan.

Nous nous proposons de diviser notre travail en trois parties :

Dans une première partie, après quelques données sur la syphilis viscérale, nous ferons une rapide étude comparative sur les divers médicaments antisypilitiques. Nous serons ainsi amenés à poser les indications et les contre-indications de la médication bismuthée. Puis, nous exposerons une étude d'ensemble sur les différents sels de Bismuth, en insistant sur ceux que nous avons eu l'occasion d'employer.

Dans une deuxième partie, trouveront place nos observations ; nous essayerons, après quoi, de les résumer et d'en synthétiser les résultats.

Dans une troisième partie, nous compléterons cette étude du Bismuth par les notions relatives à son évolution dans l'organisme : les variétés réactionnelles ; les accidents bismuthiques ; nous verrons comment les prévenir.

Nous donnerons enfin nos conclusions.

PREMIÈRE PARTIE

Généralités sur la Syphilis.

Les Médicaments spécifiques.

Les indications
et contre-indications du Bismuth.

Les différents sels de Bismuth.

CHAPITRE PREMIER

Généralités sur la Syphilis.

Les quelques considérations qui vont suivre s'appliquent à la syphilis viscérale.

On sait que la vérole, à ses diverses périodes, peut s'attaquer à tous les organes et simuler toutes les affections ; il est cependant trois grands appareils qu'elle semble toucher avec prédilection : le système nerveux, les os, l'appareil cardio-vasculaire ; on a les preuves cliniques que la syphilis s'attaque accessoirement au poumon, au foie, au rein, à l'estomac, à la rate au pancréas, aux ganglions et à la peau. Les manifestations sont acquises ou héréditaires.

Nous laisserons de côté le groupe important des syphilis nerveuses, et ne nous occuperons ici que des syphilis viscérales.

D'une façon générale, la syphilis a des localisations et un processus lésionnel variant avec ses trois périodes d'évolution.

Après l'accident primitif et son adénopathie, la syphilis va, dès la période secondaire, se manifester comme une véritable septicémie, qui est cliniquement latente, dans le plus grand nombre des cas. Mais elle peut aussi se traduire soit par des symptômes généraux (fatigue, courbatures, fièvre) ; soit par des modifications sanguines (anémie simple, anémie à type chloro-anémique, avec ou sans leucocytose légère, peut-être même anémie pernicieuse) ; soit par des symptômes de localisation sur n'importe quel organe et en particulier sur le testicule, l'œil, indépendamment de son atteinte du système nerveux.

Enfin, les accidents tertiaires peuvent survenir, et cette période du tertiarisme se caractérise par son évolution irrégulière, mais toujours lente et chronique, et par l'atteinte profonde des organes qu'elle touche.

Tandis que les lésions de la période secondaire sont résolutives, ou bien rapidement destructives par fonte ulcéreuse, les lésions de la période tertiaire sont comparables à celles des grandes maladies infectieuses chroniques : tuberculose, lèpre, morve. Les néoplasies inflammatoires sont circonscrites, à localisation régionale, et se développent dans le tissu conjonctif ; elles sont formées de tissu de granulation et appartiennent au groupe des inflammations nodulaires périvasculaires, avec double tendance à l'organisation scléreuse et à la dégénérescence granulo-graisseuse.

Un premier groupe d'affections tertiaires a pour siège la peau et se présente sous forme d'éruptions localisées, dont les caractères diffèrent notablement

des éruptions de la période secondaire : ce sont les syphilides tuberculeuses et tuberculo-ulcéreuses.

Un deuxième groupe est caractérisé par le développement toujours identique à elle-même, dans tous les tissus et dans tous les organes.

A côté de cette lésion caractéristique, parfois étendue, mais toujours circonscrite plus ou moins nettement, se place l'inflammation diffuse et chronique qui, évoluant vers la sclérose, tient une place non moins importante dans la syphilis tertiaire, et qui a également pour origine l'inflammation chronique des vaisseaux, mais avec une évolution différente.

Deux remarques : tandis que la gomme est par excellence une lésion tertiaire, le processus de sclérose par inflammation syphilitique s'observe aux deux dernières périodes. En outre, les lésions extrêmement fréquentes de péri ou endo-vascularite oblitérante peuvent se voir dans ces deux mêmes périodes, parfois même plus rapides à la période secondaire. Nous verrons plus tard que, de toutes ces lésions, les unes sont curables, les autres sont définitives et irréparables, soit en elles-mêmes, soit par le retentissement qu'elles ont eu secondairement sur les tissus voisins.

La syphilis viscérale peut donc toucher tous les organes :

Tout d'abord, la peau, les muqueuses et les ganglions; à la période primaire, c'est le chancre et ses adénopathies, avec ses complications inflammatoires, plus rarement le phagédénisme.

Dès la période secondaire apparaissent successivement :

La roséole, qui ne manque pour ainsi dire jamais au cours d'une syphilis non traitée.

Puis, toute une série d'éruptions papuleuses, ulcéreuses, caractérisant la syphilis maligne précoce ; des troubles de la pigmentation ; l'alopecie secondaire, les onyxis, enfin les diverses syphilides des muqueuses.

A la période tertiaire appartiennent de nombreuses manifestations cutanées, très anciennement connues. Ce sont les gommès sous-cutanées, les syphilides tertiaires, plus rarement le phagédénisme ; puis, les syphilomes tertiaires chancriformes des organes génitaux ; sur la langue enfin se voient les glossites gommeuses ou scléreuses, et les plaques de leucoplasie, souvent point de départ d'un épithélioma.

La syphilis touche également, avec une remarquable fréquence, les *os et les articulations* ; à la période secondaire, ce sont les douleurs ostéocopes profondes, nocturnes, les lésions de périostite, plus rarement de périostose. A la syphilis tertiaire ressortissent les productions gommeuses, extrêmement variées, suivant leur localisation, et produisant de l'ostéite raréfiante avec fractures spontanées, des séquestres, et particulièrement à la face des déformations marquées. A ces lésions de syphilis acquises s'ajoutent celles d'hérédosyphilis.

Les articulations peuvent être intéressées : ce sont, dès lors, les arthralgies, fugaces au début, qui annoncent la généralisation de l'infection syphilitique

secondaire. A cette même période, se voient les synovites subaiguës ou chroniques : c'est l'hydarthrose syphilitique secondaire.

Le tertiarisme produit à son tour, dans les articulation, la pseudo-tumeur blanche syphilitique, plus rarement les pérисynovites gommeuses.

Mais c'est au *système cardio-vasculaire* que la syphilis semble s'attaquer le plus volontiers :

Au cœur, c'est la myocardite syphilitique, la coronarite, l'arythmie, l'angine de poitrine.

Dans les vaisseaux, c'est le mécanisme extrêmement fréquent de l'endarterite oblitérante, portant surtout sur les artères de moyen calibre. Cette endarterite conditionne dès lors l'embolie, la thrombose, le ramollissement ou la sclérose.

Dans les grosses artères, c'est le processus d'aortite syphilitique qui domine : plaques gélatiniformes seules ou combinées aux plaques athéromateuses, produisant cliniquement les symptômes des aortites aiguës et plus souvent subaiguës. Nous touchons, enfin, avec l'ectasie aortique, au domaine de la parasymphilis.

En fin peuvent être intéressés par le tréponème : l'*appareil génito-urinaire*, rein et testicule ; l'*appareil digestif*, avec l'estomac et le foie ; l'*appareil respiratoire*, poumons et bronches surtout ; le tissu cellulaire du médiastin, la *rate* et le *pancréas*, les *yeux*, jusqu'aux *muscles* enfin.

De toutes ces manifestations viscérales, il faut retenir que les unes sont cliniquement très apparentes ;

d'autres, plus récemment connues, demandent le traitement d'épreuve pour apparaître.

La syphilis viscérale est souvent la grande simulatrice, et de plus en plus actuellement, on s'attache à en découvrir toutes les atteintes, relevant d'une même médication spécifique dont elles peuvent bénéficier.

CHAPITRE II

Les Médicaments spécifiques. Les Indications et Contre-indications du Bismuth.

La thérapeutique est donc dirigée contre toutes ces manifestations viscérales de la syphilis. Tour à tour, et au fur et à mesure de leur apparition, ont été mis en œuvre les divers médicaments antisypilitiques.

Nous rassemblerons dans ce chapitre les éléments comparatifs qu'a pu donner l'expérience clinique sur chacun de ces spécifiques, dans le domaine particulier des syphilis viscérales.

Dans ces dernières années, quatre faits nouveaux sont venus profondément modifier la thérapeutique des syphilis viscérales :

La découverte du tréponéma pallidum, d'une part, puis la séro-réaction de Bordet-Wassermann permettent tout d'abord un diagnostic positif de la syphilis ; puis, au cours du traitement, une surveillance sur l'évolution de l'affection, la notion de la guérison, enfin. En outre, l'Arsenic et le Bismuth représentent

actuellement des armes nouvelles de la thérapeutique qu'il s'est agi d'apprécier, en comparaison avec celles déjà connues, le Mercure et l'Iodure de Potassium. ,

Le Mercure reste un puissant moyen d'action, à toutes les périodes : mais son action est lente ; il peut se produire une accumulation, et des phénomènes d'intoxication. En outre, certains sujets à organes déjà lésés, ou fragilisés par l'infection syphilitique, le supportent mal. Enfin, on connaît de plus en plus des cas de mercurio-résistance.

L'Arsenic apparaît actuellement comme le tréponémicide le plus remarquable.

Les accidents primaires disparaissent rapidement ; les accidents secondaires sont très efficacement combattus, et la médication arsénobenzolée compte à son actif de très beaux succès. Certains accidents d'ulcération phagédénique ou de syphilis maligne commandent une action rapide. L'Arsenic peut alors lutter de vitesse avec les lésions qu'il cicatrise souvent. Mais, dans l'hérédo-syphilis, le nouveau-né supporte mal le néo-salvarsan ; de plus, même chez l'adulte, sain par ailleurs, les arsenicaux ne sont pas sans danger ; les crises nitritoïdes, les phénomènes d'Herxheimer font parfois hésiter les praticiens. Enfin, l'on connaît des cas d'arséno-résistance, pour lesquels il faut changer la thérapeutique.

Tels sont les cas où se trouve indiquée la médication bismuthée. Accidents moins graves que le Mercure et surtout que l'Arsenic, tolérance habituellement parfaite dans les hérédo-syphilis, action cer-

taine et durable : tel est, jusqu'ici, semble-t-il, le bilan du Bismuth. Mais, dès à présent, les malades traités au Bismuth ont souvent subi antérieurement une cure mercuriale ou arsenicale : le Bismuth est-il le seul responsable des bons effets obtenus ? En outre, une incertitude règne vis-à-vis des accidents tertiaires et de la parasymphilis, pour lesquels on ne connaît pas encore son action.

De ces quelques éléments peut-on tirer une comparaison utile des divers spécifiques ? La notation de Milian est bien connue : elle attribue à l'Arsenic 10, au Bismuth 7, au Mercure 4. Ce schéma manque d'intérêt clinique ; en outre, et Castaigne y insiste longuement, il ne s'agit point tant de comparer entre eux les divers spécifiques, que d'en savoir poser en temps utile, les indications respectives :

« Nous savons depuis longtemps, dit-il, qu'il est bon d'avoir plusieurs armes à sa disposition contre une même maladie... Cela est vrai pour les maladies infectieuses, comme pour les maladies non infectieuses ou de nutrition. » La notion d'*accoutumance*, en effet, masque sans doute tout un ordre de faits que nous ne connaissons pas, mais qui est une notion bien assise : en langage de thérapeutique syphilitique, nous dirions *mercuro* ou *arsenico-résistance*.

Au total, si nous essayons de résumer les indications et contre-indications de la médication bismuthée, nous pouvons accepter les quelques points suivants :

1° LES INTOLÉRANCES.

a) Intolérance pour le Mercure : surtout dans les sels insolubles ; accidents d'accumulation.

b) Intolérance pour l'Arsenic ; elle est représentée : par les contre-indications, formes congestives, hypertension et néphrites, cachexie et hérédité, hérédo-syphilis précoce ;

Par les accidents souvent redoutables : immédiats, c'est la crise nitritoïde dramatique ; secondaires, phénomènes d'Heirxheimer.

2° LES ACCOUTUMANCES OU RÉSISTANCE.

a) Mercuro-résistances : elles sont fréquentes ;

b) Arséno-résistances.

3° Les indications que se posent de plus en plus des *traitements combinés* : Arsenic ou Bismuth. Cette méthode *conjugée* donne les plus heureux résultats.

CHAPITRE III

Les différents sels de Bismuth.

Nous venons de voir que le Bismuth apparaît comme une arme thérapeutique nouvelles et précieuse déjà, offrant de multiples indications.

Aussi bien, nombreux ont été, depuis deux ans, les composés bismuthés livrés à la circulation; ils s'inspirent de principes différents; les résultats cliniques en sont divers.

Nous exposerons tout d'abord rapidement ces divers sels de Bismuth. Puis nous insisterons plus longuement sur les deux sels dont nous avons expérimenté les effets dans nos observations.

Les sels solubles de Bismuth ont d'abord été rejetés, parce que trop toxiques. Par la suite, divers produits solubles ont été repris : les résultats ont été excellents.

Actuellement, on utilise : des sels minéraux, des sels organiques, solubles ou insolubles, le Bismuth colloïdal, un amalgame de Bismuth.

Le premier produit expérimenté fut un *Tartrobismuthate de Sodium et de Potassium*. Dans sa forme insoluble, c'est un émétique de Bismuth, dont la teneur en Bismuth peut aller de 40 à 64 %. Il a été expérimenté chez le lapin, au point de vue toxique, par Sazerac et Levaditi : 0 gr. 20 par kilo amène la mort en deux ou trois jours ; 0 gr. 10 par kilo détermine un amaigrissement notable ; 0 gr. 05 par kilo est inoffensive. Au point de vue thérapeutique, Sazerac et Levaditi ont établi que 0 gr. 01 de Tartrobismuthate par kilo chez le lapin fait disparaître le tréponème des accidents en deux ou trois jours ; ils concluent donc que la dose thérapeutique est bien au-dessous de la dose toxique.

Fournier et Guénot ont cherché les premiers à déterminer la dose efficace et non toxique chez l'homme. Ils prescrivent une dose moyenne de 0 gr. 10 par jour. Ils commencent par des injections de 0 gr. 20, puis pratiquent des injections de 0 gr. 30 deux fois par semaine. Ils atteignent ainsi 2 à 3 gr. par mois.

En cas d'intolérance, ils conseillent de diminuer la dose de chaque injection : injections bi-hebdomadaires de 0 gr. 10 à 0 gr. 20.

Dans la forme soluble du Tartrobismuthate, se trouvent environ 40 % de Bismuth actif.

Il a été employé en solution glucosée phéniquée, par Jeanselme, Chevalier, Pomaret, Blamoutier et Joannin, à la dose de 0 gr. 10 par centimètre cube.

Iodobismuthate de Quinine : Préparé suivant la formule d'Aubry ; il est obtenu par l'action du réactif iodo-quinine sur une solution d'azotate de bismuth.

Il contient 30 % en Bi-métal : cette préparation est donc moins riche en Bi que la précédente. Mais, par l'action combinée de la quinine active contre les protozoaires et de l'iode, son action serait au moins aussi efficace.

On fait des injections de 0 gr. 20 à 0 gr. 30, afin d'atteindre 3 gr. de quinio-bismuth en un mois.

Iodobismuthate vanadique : Sa constitution chimique est très voisine de l'Iodure de Bismuth pur. Sa molécule contient 20 % en Bi actif : elle se décintègre facilement et donne de l'Iode, du Bismuth et de l'Anhydre vanadique. Ce dernier joindrait à des propriétés spirillicides une action stimulante sur la séparation globulaire et lutterait contre la dépression générale, dont on a accusé le Bismuth.

On fait une série d'injections intramusculaires de 2 centimètres cubes tous les deux ou trois jours, jusqu'à concurrence de 3 gr., soit 0 gr. 30 de sel.

Oxyde de Bismuth : Il serait dépourvu de toxicité à la dose de 0 gr. 80 par kilo et par injection, que ce soit par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.

Il en existe trois spécialités :

Le *Muthanol*, constitué par de l'hydroxyde de Bismuth additionné de bromure de mésothorium qui renforcerait son action : chaque ampoule contient 0 gr. 15 par 2 cc. d'hydroxyde en suspension huileuse. On fait une série de 10 à 12 piqûres, 2 à 3 par semaine.

Le *Curalues* qui contient par ampoule de 2 cc. 0 gr. 20 d'hydroxyde de Bismuth correspondant à 0 gr. 16

de Bismuth métal incorporé en excipient oléo-lanoliné. On fait 10 à 12 injections, une tous les 3 ou 4 jours. Le *Spirillan* enfin contient par ampoule 0 gr. 20 d'hydroxyde de Bismuth soit 0 gr. 172 de Bismuth métal en suspension dans 2 cc. d'eau physiologique.

Oxychlorure de Bismuth : C'est un sel insoluble préparé par Lehnoff Wyld, mis en suspension dans l'eau camphrée, dans le but d'assurer l'asepsie constante du produit et de provoquer une action locale inflammatoire artificielle avec phagocytose destinée à l'absorption plus rapide du médicament.

La teneur en Bismuth métal est de 80 %.

L'ampoule est dosée à 0 gr. 20 et l'injection se pratique 2 fois par semaine.

Dérivé sodique de l'acide trioxy-bismuthobenzoïque, préparé par Grenet, Drouin et Richou.

La teneur en Bismuth métal est de 45 %, il est stabilisé par l'adjonction de sulfite de soude en parties égales. Le produit contient 20 % de Bismuth métal. Son aspect est une poudre jaune foncé très soluble dans l'eau de réaction alcaline. Le sel est dissous au moment de l'emploi dans une solution glucosée phéniquée contenue dans une ampoule séparée. Il serait doué d'une très bonne tolérance générale même en injections intra-veineuses. La solution concentrée ne coagule pas les albumines du sérum sanguin et est sans action sur les globules rouges. Sa toxicité serait plus faible que celle du tartro-bismuthate. L'injection intraveineuse d'une dose correspondant à près de 0 gr. 01 de Bismuth est bien tolérée par le lapin. Une dose de 0 gr. 02 provoque la mort en 24 heures.

Pour l'injection intramusculaire, on emploie une solution aqueuse sulfitée à 3 % du sel ; l'injection sous cutanée est également bien tolérée. Pour l'injection intraveineuse on emploie une solution à 2 % de ce sel.

La dose par injection est de 0 gr. 20 de sel correspondant à 0 gr. 04 de Bismuth métal, mais on peut augmenter la dose sans danger.

La série du traitement comprend 15 à 20 injections. La dose totale est de 60 à 80 centigrammes de Bismuth métal.

Ethylène diamino bismutho-gallate : Fabriqué suivant la formule de Pomaret.

Une injection intraveineuse de 4 mmgr. par kilo donne une survie constante (expérience de Didry sur le chien). Chaque ampoule de 1 cc. titre 0 gr. 03 de métal. La solution est jaune limpide.

L'injection est rendue indolore par l'adjonction au produit au moment de l'emploi d'une solution de stovaïne et de cocaïne contenue dans une ampoule séparée. La série du traitement comporte 20 injections, une tous les 2 ou 3 jours.

Bismuth métal. Le Bismuth métal est ici employé à l'état de corps simple ; Sazerac et Levaditi ont obtenu du Bismuth métal à l'état de division extrême par la réduction du Tartro-bismuthate de Sodium, puis le Bismuth est mis en suspension à 10 % dans une solution isotomique.

Après expérimentation sur le lapin, le produit a été employé chez l'homme par Fournier et Guénot. La dose thérapeutique est de 0 gr. 15 à 0 gr. 20 par

injection. La dose totale est de 2 gr. de Bismuth administrée en une série de 10 à 12 injections bi-hebdomadaires.

Les injections doivent être intramusculaires profondes.

Bismuth colloïdal. — Le Bismuth colloïdal a été fabriqué par la méthode de Fouard et désigné sous le nom d'*inoïde de Bismuth*. L'élément métallique, dit cet auteur, est lié, fixé aux granules ou micelles d'un colloïde organique, l'amidon, sous forme d'une gelée réduite en particulier et mise en suspension dans l'eau. Cette gelée se fluidifie sous l'influence de la chaleur en tolérant les granules ultra-microscopiques du métal colloïdal. L'isotonie de ce liquide est réalisée préalablement soit par du chlorure de sodium, soit par de la glycérine, soit par du glucose en quantités équimoléculaires. Ce procédé permet de reconstituer après un temps quelconque, par simple chauffage le colloïde parfait obtenu au moment de la préparation. Ainsi il assure la stabilisation et la conservation perpétuelle de l'état colloïdal, qui sans cet artifice, est un état très instable de la matière. Le produit est dosé à 3 mmgr. 3 par cm. cube. La dose toxique a été recherchée par Fouard chez le lapin par injection intraveineuses pratiquées régulièrement à raison de 3 par semaine.

Une dose de 2 milligr. par kilo tue le lapin en 14 jours. L'autopsie montre de la congestion du foie et du rein. Plus la dose est élevée, plus la mort est rapide. Une de 5 mmgr. par kilo tue le lapin en 48 heures ; une dose de 10 mmgr., en 9 heures. Une dose

de 1 mmgr. par kilo s'est montrée au contraire tonifiante, excitant l'appétit et amenant une augmentation du poids.

Aux doses thérapeutiques, il est bon que la première injection soit modérée pour tâter la susceptibilité du sujet ou pour éviter une réaction d'Herxheimer trop intense ; on commence par 4 à 8 cm³ pour élever la dose aux injections suivantes à 12, puis à 15 cc. aux cas de bonne tolérance.

Bismuth et Mercure associés. — Il existe un produit destiné à être administré par injections intramusculaires et des produits à prendre par voie buccale.

L'amalgame du Bismuth imaginé par Huerre a été réalisé par lui sous la forme d'une suspension huileuse à 40 %. L'injection se pratique avec la seringue de Barthélemy, utilisée pour l'huile grise. Une division de la seringue correspond à 1 centigramme du produit et contient 7 mmgr. de Bismuth et 2 mmgr. 5 de Mercure. Six divisions de la seringue équivaldraient en poids de Bismuth à 0 gr. 20 de Tartro Bismuthate, mais il faut évidemment tenir compte de la quantité de Mercure injecté avec lui (0 gr. 03).

Comprimés de Calomel et de sel bismuthique associés :

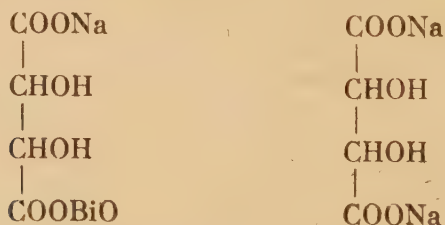
Il en existe deux spécialités :

Le *Bismhydral* : chaque comprimé dragéifié contient 0 gr. 01 de Calomel et 0 gr. 49 d'Azotate de Bismuth polyvalent, amorphe. La série de traitement type comprend 4 comprimés par jour pendant 20 jours. Le *Calomel néoby*, dont chaque comprimé dragéifié contient 0 gr. 01 de Calomel, 0 gr. 10 d'Iodo

Bismuthate et 0 gr. 0005 d'anhydride vanadique. La série comprend 2 à 3 pilules par jour pendant un mois.

Nous arrivons à un récent composé organique de Bismuth un *Oléate de Bismuth* répondant à la formule $(C^{17}H^{33}COO)^3Bi$. C'est plus simplement l'*Oléo-bi*, dont nous nous sommes exclusivement servis dans nos observations. L'*Oléo-bi* est une suspension huileuse renfermant à l'état ultra divisé un *Oléate de Bismuth*. Cette suspension ne dépose pratiquement pas et peut être facilement réhomogénéisée instantanément par simple agitation d'ampoule. L'injection est indolore, sauf susceptibilité individuelle et grâce à sa finesse de division, rapidement mais progressivement résorbée. Chaque ampoule de 2 cc. contient 0, 50 d'oléo-bi titré à 0 gr. 10 de Bi-métal. Le traitement consiste en série de 12 à 20 injections intra-musculaires à raison de 2 à 3 injections par semaine.

Accessoirement, nous nous sommes servi d'un deuxième produit également récent, le *Tartro-bi*. C'est une solution neutre et limpide à 10 % de *Tartro-Bismuthate de Sodium*, utilisé en injections intra-veineuses et répondant à la formule :



La teneur en Bismuth est de 35 %.

Chaque ampoule de 1 cc. contient 0 gr. 10 de Tartro-bi et 0,035 de Bi-métal. La série de traitement est de 12 ampoules.

Tels sont les deux médicaments dont nous nous sommes servi et nous pouvons dès à présent insister sur la parfaite tolérance que nous avons pu observer; quant aux résultats cliniques que nous avons obtenus, nous les exposons dans les chapitres suivants.

DEUXIÈME PARTIE



Les Observations.

Les Résultats.



CHAPITRE PREMIER

Les Observations.

OBSERVATION I

(Hôpital militaire de Marseille, Service du Docteur
CORRAZZINI)

In..., 2^e classe, tirailleur sénégalais. Age probable 20 ans. Lésions de la verge datant de 35 jours environ et survenues deux jours après un coït suspect. Ces lésions n'ont aucuns caractères cliniques nets. Elles siègent sur le sillon balano-préputial et sur le fourreau ; leurs bords sont très irréguliers mais non décollés. Le fond est plutôt rouge, non creusé. La plupart d'entre elles sont recouvertes d'une croûte épaisse, très adhérente. Adénopathie inguinale bilatérale, dure, indolente, mais plutôt monoganglionnaire avec un léger degré de périadénite. Bref, aucun diagnostic clinique définitif ne peut être fait actuellement sans avoir recours au laboratoire.

Frottis fait le jour même de l'entrée : assez rares tréponèmes (formes longues). B. W. positif + + +.

Traitement par oléo-bi, 20 ampoules en injections intramusculaires.

Pas d'albumine. Après 2 ampoules, lésions améliorées, frottis : pas de tréponèmes.

Après 4 ampoules, lésions cicatrisées.

Wassermann fait à la sortie du malade : positif.

OBSERVATION II

(Clinique du Professeur NICOLAS, Hôpital de l'Antiquaille,
Lyon)

C..., 45 ans, manœuvre, entré à l'hôpital le 13 juillet 1923.
Syphilis primaire.

On constate un prépuce très œdématié à la face inférieure et produisant un paraphimosis.

A la partie inférieure et à gauche sur le prépuce, on note l'existence d'un chancre induré, ovalaire, présentant tous les caractères du chancre syphilitique. La date du coït suspect remonterait à 15 jours avant l'apparition des accidents primaires.

Adénopathie inguinale bilatérale surtout marquée à gauche, avec ganglions indolores et roulant sous le doigt.

Lymphite dorsale de la verge.

Wassermann positif.

Pas d'albumine.

Traitement : 20 ampoules d'oléo-bi faites tous les 2 jours en injections intramusculaires.

A la septième injection, le chancre est cicatrisé. Wassermann fait à la sortie du malade : positif.

OBSERVATION III

(Hôpital militaire de Marseille. Service du Docteur
CORAZZINI)

C..., 2^e classe, 20 ans. Malade présentant 3 chancres : l'un situé sur la couronne préputiale, ovalaire, à grand axe transversal à fond rouge, légèrement induré, présente tous les caractères du chancre syphilitique ; un autre, situé sur le gland, quoique légèrement creusé, présente également les caractères très nets de spécificité ; de même que le troisième en feuillet de livre situé dans le sillon balano-préputial. Les

chancres dateraient de 20 jours. Un coït suspect 5 jours auparavant, un autre 45 jours avant.

Adénopathie inguinale bilatérale nettement syphiloïde. Au Fontana, rares tréponèmes. Balanite intense, avec tendance au phimosis, traitée par des lavages sous-préputiaux au permanganate de potasse à 1 0/00.

Traitement : 20 ampoules d'oléo-bi de 2 cc. faites tous les 2 jours. B. W. positif +. Pas d'albumine.

A la sixième ampoule, légère amélioration du chancre. Balanite toujours en évolution ; après dixième, chancre très amélioré ; après douzième, chancre cicatrisé.

OBSERVATION IV

(Hôpital militaire de Marseille. Service du Docteur
CORAZZINI)

D. D. B., 2^e classe, tirailleur tonkinois. Entré le 27 août 1923.

Un chancre du frein et un du gland offrant tous deux des caractères très nets de spécificité : fond plat, rouge, bords réguliers, non décollés, suintement séreux très abondant, induration sous-jacente. Adénite suppurée ouverte à gauche ; à droite, adénopathie syphiloïde.

Frottis fait à l'entrée : très rares tréponèmes typiques à forme longue sur les deux chancres.

Traitement : 20 ampoules d'oléo-bi.

Wassermann positif +++ Pas d'albumine.

Lésions cicatrisées à la dixième injection. Pas de tréponèmes après la cinquième injection.

B. W. fait à la sortie positif +++

OBSERVATION V

(Hôpital militaire de Marseille. Service du Docteur
CORAZZINI)

P. V. P., 2^e classe, Indo-Chinois. Entré le 10 juillet 1923.

Deux ulcérations datant de 45 jours et ayant succédé à un rapport suspect pratiqué 5 jours auparavant. L'une, située dans le sillon balano-préputial, présente à côté du caractère clinique net de chancrille, des caractères tellement suspects de syphilis qu'ils imposent presque le diagnostic de chancre mixte.

Adénopathie inguinale nettement syphiloïde, frottis fait à l'entrée : pas de tréponème.

B. W. positif. Pas d'albumine.

Traitement au Tartro-bi suivant la posologie du Docteur Benech par 11 ampoules. A la cinquième, liseré bismuthique gingival, et lésions cicatrisées.

B. W. à la sortie : positif.

OBSERVATION VI

(Hôpital militaire de Marseille. Service du Docteur
CORAZZINI)

K. A., 2^e classe, tirailleur sénégalais, 20 ans. Entré le 25 juillet 1923.

Phimosis complet acquis depuis un mois environ. Balanite sous phimosis (traitée par lavages sous-préputiaux). Sur le limbe préputial et sur le fourreau, on note une série de petits chancres simples saignant facilement par le contact.

Adénopathie inguinale syphiloïde, frottis fait avant le traitement ; pas de tréponèmes, nombreux bacilles de Ducrey.

B. W. positif ++. Pas d'albumine.

Traitement par Tartro-bi, 11 ampoules, Liseré bleu gingival.

A signaler pendant l'injection l'apparition d'une douleur vive dans les branches descendantes du maxillaire inférieur. Chancres cicatrisés à la fin de la série des injections.

A la sortie, B. W. positif +.

OBSERVATION VII

(Hôpital de l'Antiquaille, clinique du Professeur NICOLAS)

A. M., 25 ans, Algérien, manœuvre. Plaques muqueuses de la lèvre inférieure. Accident primitif remontant au mois de mai 1920. Durée : un mois. Pas de traitement suivi alors. Entré à l'hôpital en juillet 1923, pour plaques muqueuses de la lèvre inférieure, partie interne, apparues le 4 juillet 1923.

B. W. positif. Pas d'albumine.

Traitement : 12 ampoules d'Oléo-bi, à dater du 11 juillet.

Plaques muqueuses disparues après deuxième injection.

OBSERVATION VIII

(Hôpital de l'Antiquaille. Clinique du Professeur NICOLAS)

S. A., 43 ans, sujet grec. Entré à l'hôpital le 11 juillet 1923. Verge à prépuce très œdématié s'accompagnant de phimosis. Aspect de la verge : en battant de cloche. Balanite intense avec pus s'écoulant en abondance par le prépuce. Lymphite dorsale de la verge. Adénite inguinale bilatérale dure et indolore.

Wassermann positif. Pas d'albumine.

Traitement par Oléo-bi. Deux ampoules faites tous les 4 jours et au nombre total de 12.

A la septième, cicatrisation.

OBSERVATION IX

(Hôpital Desgenettes, Lyon. Service du Docteur MOUTOT)

A. Ch., classe 21, Arabe. Entré le 25 septembre 1923.

En juillet, vaste chancre ulcéreux du gland et sillon, avec décollement préputial. Chancre typique. Adénopathie inguinale satellite typique. A eu un ictère au cours du traitement par le Néo.

Le 27 septembre 1923, le malade se plaint de céphalée. On le met au traitement par Oléo-bi, dont il reçoit 12 injections. A la cinquième, la céphalée a disparu. Léger liseré bismuthique.

OBSERVATION X

(Hôpital de la Conception, Marseille)

Jean L., 28 ans. Entre dans le service en août. Accident spécifique datant d'un mois, insuffisamment soigné par le mercure, en voie de cicatrisation. Présente actuellement des douleurs ostéocopes extrêmement vives. La nuit, il est réveillé par une douleur lancinante siégeant à la tête et surtout au tibia gauche. A ce niveau en effet la pression révèle une série de points très sensibles, même en dehors des crises. Soumis à un traitement Bismuthé, il reçoit 12 piqûres d'Oléo-bi.

On constate dès la quatrième piqûre une amélioration très nette des phénomènes douloureux qui disparaissent peu à peu.

OBSERVATION XI

(Hôpital de la Conception, Marseille)

François R., 40 ans. Entré dans le service pour une hydarthrose du genou droit ; à la suite, croit-il, d'un traumatisme, est apparu progressivement depuis trois mois un gonflement indolore du genou, Malgré le repos, une cure d'héliothérapie

et des pointes de feu, l'hydarthrose n'a pas cédé. A la palpation, on obtient facilement le choc rotulien. Il n'y a pas d'empâtement périarticulaire, pas d'épaississement de la synoviale, à la pression profonde les extrémités tibiales et fémorales sont douloureuses. A l'interrogatoire, le malade avoue une spécificité datant de 15 mois environ. Le Wassermann fait dans le sang est positif. On tente donc un traitement spécifique bismuthé, l'Oléo-bi en l'espèce. On pratique une série de 15 piqûres espacées de 2 jours. Après 15 jours de traitement, l'amélioration paraît très nette. A la fin du traitement, l'hydarthrose a complètement disparu.

OBSERVATION XII

(Hôpital de la Conception, Marseille)

Francis L..., 34 ans. Vient pour arthrite du genou droit à forme de tumeur blanche. L'affection a débuté insidieusement par une pesanteur dans l'article, une gêne dans les mouvements, une fatigue précoce à la marche. Pas de douleurs vraies, pas d'altération de l'état général ; puis, depuis trois mois environ, sont apparues de vives douleurs à prédominance nocturne. Entre temps, la marche est restée possible.

Actuellement, on constate un genou globuleux, volumineux, avec atrophie des masses musculaires sus et sous-jacentes du quadriceps surtout. La synoviale est épaissie, il y a un épanchement et la palpation profonde met en évidence un point douloureux au niveau du plateau tibial.

On pense à une arthrite tuberculeuse, mais l'état général est conservé. Il n'y a pas d'antécédents bacillaires, pas d'autre foyer actuel. En outre, l'interrogatoire révèle une spécificité dont l'accident primitif remonte à 9 ans. Le malade a reçu des injections mercurielles, puis arsenicales. Le Wassermann est fait dans le sang, il est positif. Il semble donc qu'on puisse s'arrêter à l'hypothèse d'une pseudotumeur blanche syphilitique et le traitement spécifique est tenté. Le malade reçoit 15 injections Oléo-bi ; à la dixième, léger liseré bismuthique obligeant à interrompre 2 semaines.

Après la série, on constate une amélioration locale portant sur les points suivants : l'articulation est moins volumineuse, l'épanchement hydarthrosique a nettement diminué et l'on sent bien les extrémités osseuses qui ne sont plus douloureuses. En outre, les douleurs spontanées et nocturnes sont notablement amendées.

Les mouvements sont possibles bien qu'un peu gênés.

OBSERVATION XIII

(Due à l'obligeance du Docteur PEYRUS)

Charles B..., 45 ans. Se plaint depuis 8 à 10 mois d'une dyspnée avec sensation douloureuse rétrosternale ; cette dyspnée survient parfois la nuit, empêchant tout sommeil et tend à prendre le caractère de névralgie. L'état général s'est peu à peu altéré. Le malade s'inquiète de son affection ; actuellement, il présente un teint pâle et jaunâtre. La dyspnée survient par crise, elle est très vive, angoissante. A l'examen du cœur, on trouve une matité aortique élargie dépassant d'un doigt le rebord sternal. La radioscopie confirme cet élargissement de l'aorte. L'auscultation ne montre qu'un deuxième bruit modifié, sourd, éteint.

L'interrogatoire apprend que le malade a contracté une syphilis datant de 20 ans, bien soignée au mercure. Le B. W. revient positif.

On institue en dehors des calmants un traitement spécifique, 12 piqûres d'Oléo-bi, espacées de 3 jours chacune. Après 3 semaines de repos, on reprend une deuxième série de 12 piqûres.

Le malade supporte bien son traitement bismuthé. Son état s'améliore notablement. La dyspnée est moins vive, le malade se calme, il dort mieux. Le malade a été revu deux mois après, l'amélioration s'est maintenue.

OBSERVATION XIV

(Personnelle)

R. B., 42 ans. Syphilis méconnue, vient actuellement se plaindre de dyspnée paroxystique, de douleurs précordiales avec irradiations au bras gauche, en somme d'un syndrome angineux assez net. L'auscultation montre un souffle diastolique de la base d'insuffisance aortique.

En outre, l'examen des pupilles montre une inégalité avec Argyll Robertson. B. W. dans le sang est très positif. La radioscopie montre une ectasie aortique bien marquée, il y a des signes de déficience cardiaque et un état général qui commence à s'altérer. Le 10 juin, on commence un traitement bismuthé. Il reçoit 12 piqûres, puis une deuxième série de 12, séparées par 3 semaines de repos. Rapidement s'observe une diminution de la dyspnée, une disparition des douleurs d'angoisse. L'état général s'améliore.

Après 6 semaines, B. W. négatif.

OBSERVATION XV

(Due à l'obligeance du Docteur PEYRUS)

Jean L., 12 ans. Après une légère infection grippale présente des douleurs lombaires. Il est pâle, la figure bouffie et œdématiée. Albumine dans les urines qui sont rares. L'enfant est jusqu'ici de croissance chétive. L'interrogatoire de ses parents apprend une syphilis antérieure à la naissance de l'enfant. Il s'agit donc d'une néphrite chez un hérédo-syphilitique. Le B. W. est négatif.

Avec le régime lacté, on institue un traitement spécifique prudent au Bismuth. Une ampoule d'Oléo-bi tous les 2 jours. Une série de 10 piqûres est pratiquée.

Il y a d'abord une augmentation légère d'albumine et une recrudescence des douleurs lombaires, puis rapidement commence une amélioration, diminution de l'albumine et des œdèmes en même temps que les urines redeviennent normales. La fatigue disparaît.

OBSERVATION XVI

(Due à l'obligeance du Docteur PEYRUS)

Jeanne F., 3 mois. Enfant très chétive, vient au monde avec des lésions d'hérédo-syphilis. Lésions cutané-muqueuses très intenses avec hépato et spléno-mégalie. Troubles dystrophiques accusés. On fait un traitement bismuthé Oléo-bi intramusculaire, un quart d'ampoule tous les 2 jours. Six injections sont bien supportées. On assiste à la disparition des lésions cutané-muqueuses en même temps que l'état général se relève notablement.

OBSERVATION XVII

(Due à l'obligeance du Docteur PEYRUS)

Georges B., 5 mois. Hérédo-syphilis. Né avec pemphigus palmo-plantaire, gros foie et grosse rate, aspect flétri de petit vieux. On a essayé quelques suppositoires hydrargyriques qui sont restés sans effet. On tente le bismuth, un quart d'ampoule d'Oléo-bi est injecté dans le muscle tous les 2 jours. Huit injections ont été bien tolérées. A la quatrième injection, les lésions cutané-muqueuses ont disparu, l'état de nutrition s'est amélioré, le poids a repris rapidement.

OBSERVATION XVIII

(Prise dans le service du Docteur MOUTOT, hôpital Desgenettes
Lyon)

André D..., âge 20 ans. Entré le 13 novembre 1923, à l'hôpital Desgenettes, pour une roséole syphilitique, à macules confluentes, de la dimension d'une pièce de 50 centimes à 2 francs, s'effaçant à la pression. L'examen de la verge décèle la présence de plaques muqueuses suintantes siégeant sur le sillon balano-préputial.

Volumineuse adénopathie inguinale, bilatérale, indolore, roulant sous le doigt, stigmate de l'accident primitif. Celui-ci remonterait à deux mois, et aurait eu pour siège la face supérieure du gland ; de la dimension d'une lentille, il se serait accompagné de tous les caractères syphilitiques, à savoir : induration de la base, absence de bords, fond plat et rouge, suintement séreux. Le malade n'ayant pas été traité, le chancre se cicatrise au bout d'un mois.

On note encore la présence de plaques muqueuses des amygdales.

Traitement par Tartro-bi en injections intra-veineuses faites tous les deux jours, au nombre de 11 ampoules.

A la deuxième injection, la roséole faiblit très notablement. A la quatrième, la roséole a presque disparu, mais devant l'apparition d'un liseré bismuthique très prononcé, on suspend le traitement pendant trois jours, pour le reprendre sans autre accident.

A signaler seulement chaque fois pendant l'injection un choc dentaire assez douloureux.

A la sixième ampoule, disparition complète des macules roséoliques, ainsi que des plaques muqueuses.

CHAPITRE II

Les résultats.

Nous avons ainsi recueilli 18 observations et les résultats que nous avons obtenus peuvent se résumer ainsi :

1° Au point de vue tolérance du médicament, nous insisterons sur les avantages qu'a présentés l'Oléo-bi.

a) Nous n'avons pas observé de stomatite vraie, mais il faut dire que nous avons surveillé la bouche de nos malades et pris tous les soins prophylactiques dont nous aurons à parler.

b) Nous n'avons eu qu'une légère réaction d'Herxheimer qui s'est manifestée par une recrudescence passagère de l'albumine (Obs. XV).

c) La tolérance a été surtout remarquable dans nos deux observations d'hérédo-syphilis précoce, (Obs. XVI et XVII) où l'état général s'est rapidement relevé.

2° Au point de vue de l'action tréponémicide et cicatrisante nous avons observé :

a) Une cicatrisation complète du chancre dès la 10^e injection (Obs. IV). Dès la 7^e injection (Obs. II),

dès la 4^e injection (Obs. I) suivant l'ancienneté ou la complexité des lésions.

b) Une disparition locale du tréponème recherché sur frottis après la deuxième ampoule (Obs. I) après la 5^e ampoule (Obs. IV).

c) Une action variable sur le Wassermann qui est resté souvent positif (Obs. IV, II, I, V et VI) parfois cependant la réaction a été réduite (Obs. XIV).

Au total si nous reprenons l'action du Bismuth sur la Syphilis à ses diverses périodes, nous pouvons constater ces divers résultats :

Sur la Syphilis primaire, les accidents cutanés ont été rapidement et complètement cicatrisés. De même les chancres mixtes (Obs. V et VI) ; sur les Syphilis secondaires, les plaques muqueuses ont disparu dès la deuxième injection (Obs. VII) les douleurs ostéocopes, la céphalée ont rapidement cédé (Obs. X), la roséole s'est effacée à la 6^e injection (Obs. XVIII).

L'hydarthrose syphilitique secondaire a été réduite après la série de piqûres (Obs. XI).

Parmi les Syphilis tertiaires nous avons pu notablement améliorer une pseudo tumeur blanche syphilitique (Obs. XII). De même une aortite spécifique (Obs. XIII), et amender une éctasie de l'aorte, au moins dans ses manifestations douloureuses (Obs. XIV).

Dans les hérédosyphilis enfin, nous avons obtenu un bon résultat dans une néphrite chez un hérédosyphilitique tardif (Obs. XV) et une guérison des manifestations précoces d'hérédosyphilis avec relèvement de l'état général (Obs. XVI et XVII).

TROISIÈME PARTIE



Evolution du Bismuth dans l'Organisme.



Les Accidents bismuthiques.



Prophylaxie des Accidents.



CHAPITRE PREMIER

Evolution du Bismuth dans l'Organisme.

Pour compléter cette étude de la Bismuthothérapie, nous allons suivre le médicament injecté dans l'organisme et suivre son amélioration. Cette élimination ne va pas s'opérer dans tous les cas de façon régulière. Elle est fonction de l'âge et de la résistance du sujet, des doses injectées, de l'état fonctionnel des organes d'élimination.

Aussi bien des variétés réactionnelles ont été observées des accidents d'accumulation : il faut donc préciser les conditions dans lesquelles ont pu survenir ces accidents, afin de ne pas jeter un discrédit sur cette médication. Nous pourrions après quoi exposer les moyens d'y remédier et les précautions à prendre d'une façon générale dans la conduite d'un traitement bismuthé.

Dès que le Bismuth est injecté soit dans le muscle, soit dans la veine, sous forme d'un composé insoluble

ou d'un sel soluble, il se répand plus ou moins rapidement dans l'organisme tout entier. Cette imprégnation rapide avec les sels solubles surtout lancés dans le courant sanguin est lente et progressive lorsqu'il s'agit de composés insolubles introduits sous la peau. Ces derniers en effet sont à peu près transformés, vraisemblablement par hydrolyse en substances colloïdales qui passent lentement dans la circulation (J. Leclercq).

Ainsi modifié, le Bismuth parvient à pénétrer dans tous les tissus et s'immisce dans les cellules; il s'accumule dans certains organes, il attaque le tréponème. L'organisme réagit bientôt contre cette irruption d'un corps étranger. Il lui fait subir de nouvelles transformations et le dirige vers tous les émonctoires dont il dispose. Le médicament est ainsi rejeté par les muqueuses gastro-intestinales, par le foie, par le rein, par les glandes salivaires et accessoirement par les glandes lacrymales et par la peau.

Ainsi lorsqu'on introduit dans le muscle un composé insoluble contenant 10 cg. environ de Bismuth métal, on peut constater l'apparition de ce corps dans les urines 24 heures environ plus tard. Si le sel employé est soluble, il commence à s'éliminer dans les urines 18 heures après l'injection. La présence du Bismuth dans la salive est à peu près aussi rapide ; elle est un peu plus tardive dans les fécès où elle se manifeste 36 heures après l'introduction du métal dans les tissus.

La voie principale d'élimination est le tube digestif dont la muqueuse présente une grande surface d'ex-

crétion et dans laquelle se déverse la bile qui contient le produit rejeté abondamment par le foie. On trouve en effet dans les matières fécales à l'analyse quantitative des doses de Bismuth beaucoup plus élevées que dans les urines. On l'y rencontre surtout, sous forme de sulfure de Bismuth colorant les selles en noir.

Malgré la multiplicité et l'activité des émonctoires, l'élimination de ce corps est lente. Demelin a en effet constaté qu'il existait encore du Bismuth dans les urines et dans les fécès d'un malade 25 jours après la fin d'un traitement qui avait consisté en une dose totale de 2 gr. 50 du produit injecté en plusieurs fois. Le rejet hors de l'organisme serait toutefois un peu plus rapide.

Cette lenteur dans l'élimination paraît due à plusieurs causes. Il convient de signaler par exemple que les sels insolubles, introduits dans le muscle, se résorbent difficilement. Ils ne semblent pas toutefois, comme le Mercure, y subir une sorte d'enkystement, mais leur transformation et leur passage dans la circulation demandent un temps relativement long. D'autre part, le Bismuth possède une affinité incontestable pour certains viscères qui le retiennent. Il en résulte que l'organisme reste longtemps imprégné par l'agent thérapeutique dont l'action est ainsi renforcée et persistante ; mais cette imprégnation est inégale. On rencontre le métal plus spécialement dans le foie et dans les reins et on en trouve en quantité moindre dans tous les autres organes et dans les muscles. Il en existe des traces dans les centres nerveux et dans

les os. Mais quoiqu'il en soit, l'examen chimique permet d'en découvrir partout. Il constitue donc suivant l'heureuse expression de Demelin « un véritable bain bismuthé » qui explique l'action du médicament sur les lésions profondes et en particulier sur les altérations viscérales (J. Leclercq).

Les procédés du dosage du Bismuth sont nombreux : Le réactif de Léger a été modifié et sensibilisé dans ces derniers temps par Aubry. Vallée et Dujardin ont décrit une méthode électrolytique ; tout récemment enfin Laporte a fait connaître à la Société de Pharmacie de Paris son nouveau procédé de dosage quantitatif à un dixième de milligramme avec une erreur ne dépassant pas 2 à 3 %.

Nous rappellerons enfin la surveillance radioscopique de la résorption d'une injection bismuthé telle que l'a signalée Escher. Une injection de bismuth étant faite à la face externe de la cuisse on observait 36 heures après une image estompée de la masse bismuthique injectée et sa disparition complète 72 heures après.

CHAPITRE II

Les accidents bismuthiques.

On comprend ainsi par quel mécanisme apparaissent les accidents parfois constatés à la suite des traitements bismuthés. Si en effet le médicament est introduit au cours d'une cure en quantité supérieure à celle qui peut être éliminée par les émonctoires pendant le même temps, il se produit dans les tissus une accumulation qui peut entraîner l'apparition de troubles plus ou moins sérieux. Il est donc nécessaire en thérapeutique d'employer le médicament à doses telles qu'il soit susceptible d'agir énergiquement sur l'agent pathogène sans dépasser toutefois les capacités d'élimination de l'organisme.

Or, ainsi que l'ont établi Sazerac et Lavaditi, le Bismuth est peu toxique pour les sujets normaux dont les organes sont sains, aux doses où il agit sur les lésions syphilitiques. A titre d'indication on peut estimer que l'animal peut supporter expérimentalement 25 mmgr. de Bismuth métal par kilo en suspension huileuse

injectés dans le muscle sans présenter le moindre accident. Ce chiffre paraît s'appliquer également à l'homme ; mais il faut noter là qu'il s'agit d'une détermination faite pour une seule injection : Il est évident que si l'on répétait une telle dose plusieurs jours de suite il se produirait des accidents par accumulation, car les émonctoires ne parviendraient pas à éliminer chaque jour la totalité du métal injecté.

Ceci posé, les principaux accidents bismuthiques sont représentés par : la grippe bismuthique, la stomatite, les troubles gastro-intestinaux et la diarrhée, la néphrite et l'albuminurie, enfin deux manifestations particulières, le choc dentaire bismuthique et la réaction d'Herxheimer post-bismuthique.

Nous ne nous arrêterons pas à l'étude des réactions locales qui peuvent se produire à la suite des injections des différents sels bismuthés, ni aux phénomènes de fatigue et de dépression qu'éprouvent certains malades au cours du traitement. Il s'agit là de faits attribuables à des réactions personnelles et à la composition variable des produits employés. Dans certains cas toutefois, les malades présentent à la suite des injections une vive cuisson locale avec réaction inflammatoire. Ces phénomènes sont rares, ils s'amendent rapidement. Plus intéressantes sont donc les réactions générales.

La *grippe bismuthique* tout d'abord est un ensemble des manifestations caractérisées par une légère élévation thermique dans les jours qui suivent l'injection bismuthée. En même temps le malade est abattu, le pouls s'accélère, il y a quelques vomissements ;

ce syndrome est en réalité très rare. Il commande l'abstention de cette thérapeutique.

Les troubles gastro-intestinaux et la *diarrhée* peuvent survenir plus fréquemment : diarrhée surtout qui est abondante et qui déprime le malade mais elle cède rapidement au repos et à la suppression du Bismuth.

La stomatite est plus importante à connaître. Elle se traduit par un liseré gingivo-jugal, brun noirâtre bien étudié par Milian, non douloureux, mais pouvant persister un certain temps après la cure bismuthique ; c'est la *stomatite d'alarme* de Fournier qui commande la cessation du traitement.

La gingivo-stomatique peut se compliquer d'une infection alvéolo-dentaire grâce à une association fusospirillaire. Il en résulte comme l'ont étudié Azoulay, Milian et Perrin, une affection toxicoseptique de la bouche avec salivation abondante, haleine fétide et engorgement ganglionnaire.

Cette affection est extrêmement rare.

Quant à la stomatite, nous verrons plus loin qu'elle est facilement évitable.

Reste enfin la *néphrite bismuthique* dont la traduction habituelle est une *albuminurie* plus ou moins abondante. Le rein du syphilitique est « fragilisé » et présente souvent cette « débilité » dont parle Castaigne : quelques douleurs lombaires, la diminution légère de la quantité des urines, avec apparition d'albumine, rarement quelques œdèmes, constituent toute l'affection, et il faut alors cesser la médication bismu-

thée à moins de discuter la nature syphilitique de la **néphrite**.

A côté de ces accidents bien connus ont été signalées tout récemment deux modalités curieuses de réactions au Bismuth. C'est d'abord le choc dentaire, caractérisé par une douleur à type de névralgie faciale qui suit immédiatement l'injection intraveineuse de Bismuth. Elle a été signalée au dernier Congrès de Dermato-Vénérologie de Strasbourg en 1923 par Pautrier, et J. Benesch conseille de combattre ces phénomènes douloureux par les gargarismes laudanisés.

Nous en rapportons un cas dans notre observation VI et un autre dans l'observation XVIII.

Enfin peut survenir une réaction d'Herxheimer post-bismuthique, habituellement sans gravité. (Obs. XV).

CHAPITRE III

Prophylaxie des accidents.

Les notions que nous venons de rappeler, présentent semble-t-il un intérêt capital si l'on veut éviter les accidents au cours d'un traitement bismuthé. L'examen minutieux du malade avant le début du traitement, sa surveillance constante pendant la cure, représentent donc une première indication prophylactique. Ce n'est pas tout, il faut connaître de façon précise les doses injectées pour se rendre compte si l'élimination est en rapport avec la quantité employée, et par conséquent si l'élimination est satisfaisante. Il faut donc que le médecin sache tout d'abord la quantité de Bismuth métal qu'il injecte à chaque fois car l'on peut admettre que la toxicité et l'activité thérapeutique des composés bismuthés sont sensiblement proportionnelles à leur teneur en Bismuth métal. La dose par injection semble pouvoir être fixée à 0 gr. 10 (Oléo-Bi), c'est-à-dire à 0 gr. 20 ou 0 gr. 30 centigrammes de Bismuth métal par semaine en 2 ou

3 injections. La dose totale employée dans une cure bismuthée ne doit pas dépasser 2 gr. 50.

Quant à la surveillance du malade, elle doit se faire, comme nous le disions, avant le traitement, puis pendant le traitement.

On doit examiner la bouche du malade, faire enlever les chicots ou mauvaises dents. Pendant la cure, le malade devra se laver les dents chaque jour avec une solution alcaline ou de l'eau oxygénée. On surveillera enfin l'apparition d'un isère bismuthique qui commanderait la cessation du traitement.

Au début encore, on doit rechercher l'albumine dans les urines et la rechercher pendant tout le cours du traitement, mais il ne faudra pas confondre les accidents rénaux attribuables au Bismuth avec ceux relevant d'une néphrite, accident d'une Syphilis secondaire.

Tels sont les 2 principaux émonctoires à surveiller.

En tenant compte en résumé de l'âge et de la résistance du sujet, de l'état fonctionnel de son foie et de son rein et de la posologie rigoureuse du médicament injecté, il est possible dans le plus grand nombre des cas d'éviter les accidents d'intolérance, qui sont d'ailleurs rares au cours de la médication bismuthée.

CONCLUSIONS

I. — Le bismuth a rapidement acquis depuis deux ans une place de premier plan parmi les médicaments antisypilitiques.

II. — Les indications, de plus en plus nombreuses à présent qu'on le connaît mieux semblent pouvoir se résumer ainsi :

- a) Les cas d'intolérance au mercure et aux arsénobenzènes ;
- b) Les cas de mercuro et d'arséno-résistance ;
- c) Les cas où paraît préférable un traitement spécifique conjugué : arsenic et bismuth.

III. — Les 18 observations que nous avons recueillies sur la bismuthothérapie dans les syphilis viscérales nous autorisent à admettre :

- a) L'action manifeste du bismuth sur les douleurs ostéocopes et en général les accidents ostéo-articulaires de la syphilis secondaire ;

b) Son action également certaine sur les aortites syphilitiques avant qu'elles soient constituées en ectasie;

c) Son action cicatrisante, souvent rapide sur les accidents cutané-muqueux, avec stérilisation locale du tréponème ;

d) Son efficacité dans les manifestations viscérales de l'hérédo-syphilis précoce ou tardive qui représentent une de ses principales indications.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
NICOLAS

Vu :
LE DOYEN,
Jean LEPINE

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 23 Novembre 1923.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
CAVALIER

BIBLIOGRAPHIE

BELLA (de). — Sulla nuova cura della sifilide coi sali di bismute. *Giorn. Ital. delle malattie veneree e della pelle*, 1922, Bd 63. fasc. III, p. 827.

CSEPAY (K). — Mit Wismut behandelte Hiralues. *Klinische Wöchenschrift*, 25 avril 1923, n° 16, p. 765.

DEFINE (G.). — Il tartaro bismutato nella terapia della sifilide. *Giorn. Ital. delle malattie veneree e della pelle*, 1922, Bd. 63. Fasc. III, p. 834.

GANASSINI (D.). — Sur la recherche rapide du bismuth dans l'urine et dans la salive. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1923, n° 7, p. 312.

GORL et VOIGT. — Zur Wismutbehandlung der syphilis. *Munchener Med. Wochenschrift*, 1923, n° 5, p. 143.

HUDELO, SIMON et RICHON. — Stomatite pigmentaire bismuthique avec érythrodermie. *Bulletin Médical*, 1923, n° 7, p. 188.

LAUBRY (Ch.) et BORDET (F.). — Le traitement des aortites spécifiques par le bismuth. *Le Progrès Médical*, 1923, n° 1, p. 7.

LORTAT, JACOB et ROBERTI (J.). — Un cas de bismutho-résistance. *Gazette des Hôpitaux*, n° 83, 1922, p. 1340 ; *Soc. Méd. des Hôpitaux*, séance du 20 octobre 1922.

- MRAS (Fr.). — Ueber Behandlung der Syphilis mit Wismut-
n° 8, p. 147.
preparaten. Wiener Klinische Wochenschrift, 1923,
- POMARET (M.). — Les sels de bismuth. *Bruxelles Médical Re-
vue, 1923, n° 10, p. 274. (Revue de la Presse.)*
- SIMON (S.). — A propos de la néphrite bismuthique. *Bulletin
Médical, 1922, n° 52, p. 1052.*
- SILMANN, DROUET et SMILYANITCH. — Le traitement de la
syphilis par les sels de bismuth. *Liège Médical, 1923,
n° 8, p. 283.*
- AZOULAY (R.). — Stomatite bismuthique. *Presse Médicale, Pa-
ris, 1922, XXX, pp. 134-138.*
- BALZER (F.). — Le bismuth dans le traitement de la syphilis
et de la bennorrhagie. *Paris Médical, XI, pp. 114-117.*
- DE BELLA (A.). — Sulla nuova cura della sifilide coi sali di
bismuto. *Giornale Italiana delle malattie venerre, Mi-
lano, 1922, LXIII, pp. 827-833. (Toxicité, p. 829.)*
- BENECH (J.). — Traitement des syphilis viscérales par les in-
jections intraveineuses des sels de bismuth. *Revue Mé-
dicale de l'Est, L, 1922, n° 16, pp. 524-525.*
- Les injections intraveineuses des sels de bismuth.
Revue Médicale, Nancy, 1922, L, pp. 524-546-552.
- BERTHET (A.-J.). — Syphilis et bismuth. *Thèse de Paris, 1922,
in-8°, n° 295. (Toxicité p. 49.)*
- BRIN (L.) et LERAIN (P.). — La pratique actuelle du bismuth
dans le traitement de la syphilis; III, 1922; n° 5, octobre,
pp. 276-279. Accidents, p. 277.)
- CABONAT (Mme P.). — Le bismuth dans le traitement de la
syphilis héréditaire. *Thèse de Paris, 1923, in-8°, n° 9.
(Toxicité, p. 8.)*
- CAJAL (M.) et SPIERER (H.). — Bismuthothérapie dans la syphi-
lis héréditaire. *Presse Médicale, Paris, XXXI, 1923,
n° 31, 18 avril, pp. 354-356.*

- CARLE. — A propos des traitements par les sels de bismuth. *Bulletin de la Société française de Dermatologie et Syphiligraphie*, Paris, 1922, XXXIX, pp. 113-115.
- CARVALHO LIMA. — Tratamento da syphilis pelo Bismutho. *Brazil-medico, Rio-de-Janeiro*, 1921, XXXV, 2^e partie, pp. 300, 327.
- CAYLA (M.). — Contribution à l'étude de la stomatite bismuthique. *Thèse de Toulouse*, 1922, in-8°, n° 48 (1921-22).
- CHEVALLIER. — Le bismuth en thérapeutique moderne. *L'Hôpital*, X, 1922, p. 47.
- CORNAZ (G.). — Le traitement des syphilitiques. *Revue Médicale de la Suisse romande*, XLIII, 1923, n° 3, mars, pp. 133-148 (p. 146, bismuth).
- COVISA (J.-S.). — El tratamiento de la sífilis por los sales de bismuto. *Medicina iberica*, Madrid, 1922, XVI, pp. 161-163. *Revista espanola de urologia y dermatologia*, XXXIV, 1922, n° 279, pp. 131-137.
- DAY (H.-B.). — A note on the effect of bismuth on the Kidneys. *Lancet*, London, CCIII, 12 août, n° 7, pp. 328-329.
- DEFINE (G.). — Il tartaro bismutato nella terapia della sifilide. *Giornal italiano della malattie veneree*, Milano, 1922, LX(((, p. 834-838. (Stomatite, p. 835.)
- DEMELIN (L.). — Traitement de la syphilis par le bismuth. *Thèse de Paris*, 1922, in-8°, n° 35. (P. 33, accidents.)
- DESESQUELLE (E.). — Traitement de la syphilis par le bismuth. *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, Paris, 1922, XXXIX, pp. 36-45. (P. 41, symptômes d'intolérance.
- DESSERT (M.). — L'iodobismuthate de quinine dans le traitement de la syphilis. *Thèse de Paris*, 1922, in-8°, n° 302. (Accidents, p. 61.)
- DROUET (G.). — Comment traiter les syphilitiques intolérants aux injections intraveineuses de sels arsenicaux. *Journal de Médecine de Paris*, XLI, 1923, n° 47, 23 décembre, pp. 940-943. (P. 943, bismuth.)

DUHOT (R.). — Essai de traitement de la syphilis par les sels de bismuth. *Revue belge d'Urologie et de Dermato-Syphiligraphie*, V, 1922, n° 1, pp. 14-19.

EHLERS. — Traitement de la syphilis par l'iodo-bismuthate de quinine. *Bruxelles Médical*, III, 1923, n° 21, 22 mars, p. 521. (Inconvénients, p. 523.)

EMERY (E) et MORIN (A.). — Le bismuth va-t-il remplacer le mercure et l'arsenic dans le traitement de la syphilis. *La Clinique*, Paris, 1922, XVII, n° 1, janvier, pp. 15-16.

— Un nuevo tratamiento de la sífilis. Que juicos podemos hacer desde ahora acerca de la medicación bismutica. *Semana Medica*, Buenos-Ayres, 1922, XXXIX, p. 603-362.

— Etat actuel de la thérapeutique bismuthique de la syphilis. *Paris Médical*, XII, 1922, n° 48, pp. 509-515.

ESCHER. — Les sels de bismuth dans le traitement de la syphilis. *Annales de l'Institut Pasteur*, XXXVI, 1922, n° 12, pp. 859-872. (P. 866, Inconvénients, Complications.)

FOURCADE (M.), JALOUSTRE (M) et LEMAY (P.). — Sur les propriétés spirillicides de l'oxyde hydraté de bismuth. *Comptes rendus des Séances de la Société de Biologie*, LXXXVI, 1922, n° 15, pp. 815-817.

FOURNIER (L.) et GUÉNOT (L.). — Traitement de la syphilis par le bismuth. *Comptes rendus hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences*, Paris, CLXXIII, 1921, n° 16, pp. 674-676.

— Traitement de la syphilis par le bismuth. *Annales de l'Institut Pasteur*, Paris, 1922, XXXVI, pp. 14-13, et *Bulletin de la Société française de Dermatologie*, 1921, XXVIII, p. 475.

— Action thérapeutique du bismuth, en tant que corps simple, dans la syphilis humaine. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, Paris, 1922, LXXXVI, pp. 908-910.

- GALLIOT. — Traitement de la syphilis par des injections intra-veineuses de bismuth colloïdal. *Journal de Médecine de Paris*, 1922, XLI, pp. 513-514.
- GASTOU (P.) et PONTOIZEAU (E.). — Erythrodermie consécutive au traitement bismuthique coloïdal intraveineux. *Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1922, n° 8, pp. 382-383.
- Au sujet du traitement de la syphilis par les sels de bismuth et en particulier par le muthanol. *Société de Médecine militaire française*, Paris, *Bulletin*, 1922, XVI, pp. 102-106.
- GIRoux et DESCLAUDE. — Les sels de bismuth dans le traitement de la syphilis. La stomatite bismuthique. *Gazette des Hôpitaux*, Paris, XCL, 1922, août, pp. 981-988.
- GOUGEROT (H.). — Bismuthothérapie. Indications et contre-indications. Produits et mode d'emploi. *Journal des Praticiens*, XXXVII, 1923, n° 16 bis et 17, 25 et 28 avril, pp. 257-273. (Accidents, p. 258.)
- GRENET H.J. — Le traitement de la syphilis, en particulier par le bismuth. *Progrès Médical*, 1923, n° 11, 17 mars, pp. 124-127. (P. 126, accidents.)
- HUDELO et RABUT. — Essais thérapeutiques avec les divers agents de la médication bismuthique. *I^{er} Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de Langue française*, Paris, 8 juin 1922, Paris, Masson, 1923, in-8° p. 234.
- HUDELO, SIMON (C.) et RICHON. — Stomatite bismuthique avec érythrodermie cutanée. *Bulletin de la Société française de Dermatologie et Syphiligraphie*, 1922, pp. 10-13.
- JALOUSTRE, FOURCADE et LEMAY (P.). — Le bismuth dans la syphilis. *Vie Médicale*, Paris, 1922, III, pp. 1277-1327.
- JEANSELME et BLAMOUTIER. — Irtère préréoséolique et réaction d'Herxheimer postbismuthique. *Bulletin Médical*, Paris, 1922, XXXVI, n° 17, p. 317.

- JEANSELME (E.), CHEVALIER (P.), POMARET (M.), BLAMOÛTIER (P.) et JOANNON (P.). — Sur l'emploi du tartrobismuthate soluble dans le traitement de la syphilis. *Bulletin de la Société française de Dermatologie et Syphiligraphie*, Paris, XXIX, 1922, n° 1, janvier, pp. 13-21. *Presse Médicale*, Paris, 1922, n° 6, 21 janvier, p. 65.
- LACAPÈRE et GALLIOT. — Injections intraveineuses de bismuth colloïdal dans le traitement de la syphilis. *I^{er} Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de Langue française*, Paris, 8 juin 1922, Paris, Masson, 1923, p. 252' in-8°.
- Présentation d'un composé bismuthique injectable dans les veines. Premiers résultats. *Bulletin de la Société française de Dermatologie et Syphiligraphie*, Paris, 1922, XXIX, pp. 210-218.
- Discussion sur le bismuth dans le traitement de la syphilis. *I^{er} Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de Langue française*, 8 juin 1922. *Annales des Maladies vénériennes*, Paris, 1922, ^{er}VII, p. 624.
- LACAPÈRE, GALLIOT et WALLON. — Emploi des sels de bismuth dans la syphilis. *Bulletin et Mémoires de la Société de Médecine de Paris*, 1922, n° 10, 27 mai, pp. 300-306, et *Presse Médicale* (compte rendu), XXX, 1922, n° 46, 10 juin, p. 504.
- LACAPÈRE et WALLON. — Avantages du traitement bismuthé dans la syphilis. *Bulletin et Mémoires de la Société de Paris*, 1923, n° 8, 28 avril, pp. 287-296. (Accidents, pp. 294-295.)
- LAURENT (C.). — Les sels de bismuth et le traitement de la syphilis, Saint-Etienne, 1922, XXXVI, p. 234-236.
- LÉRI (A.), TZANK (A.) et WEISMANN-NETTER (R.). — Syphilis maligne précoce atypique, guérison par bismuth. Lésion linguale de nature indéterminée. *Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1922, n° 2, pp. 56-57. (Glossite bismuthique.)

- LÉVY-BING, BERBAY et PHILIPPEAU. — Premiers essais de thérapeutique bismuthique. *Annales des Maladies vénériennes*, Paris, 1922, XVII, pp. 174-190 (toxicité, pigmentations, stomatites néphrites)
- LÉVY-FRANCKEL (A.). — Les données actuelles du traitement de la syphilis. *Journal de Médecine de Paris*, XLI, 1922, n° 47, 23 décembre, pp. 929-941.
- DE MEDINA (B.). — Tratamiento de la sífilis par las sales de bismute (trepol). *Medicine iberá*, Madrid, 1922, XVI, pp. 221-223.
- MILIAN (G.). — Quelques points de thérapeutique de la syphilis par les seuls bismuthiques. *I^{er} Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de Langue française*, Paris, 8 juin 1922. Paris, Masson, 1923, in-8°, p. 246.
- Les sels de bismuth dans la thérapeutique antisypilitique. *Paris Médical*, 1922, XLIII, pp. 189-191.
- MILIAN et PÉRIN. — Stomatite bismuthique. *Bulletin de la Société française de Dermatologie*, Paris, 1922, n° 2, XXIX, pp. 7-10.
- La stomatite bismuthique. *Revue de Stomatologie*, Paris, 1922, XXIV, pp. 460-477. *Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1922, 13 janvier, pp. 135-149. *Revue Internationale de Médecine et de Chirurgie*, 1922, XXXII, pp. 15-22.
- La stomatite bismuthique. *Revue Internationale de Médecine et de Chirurgie*, XXXIII, 1922, n° 2, pp. 15-22.
- MIL221fi (H.). — Die Behandlung der Syphilis mit Wismut. *Muenchener medizinische Wochenschrift*, LXIX, 1922, n° 15, 14 avril, pp. 547-549.
- NICOLAS (J.), MASSIA (G.) et GATÉ (J.). — Note préliminaire sur l'emploi de l'émétique de bismuth dans le traitement de la syphilis. *Gazette Médicale de Strasbourg*, 1922, LXXX, p. 11, et *Bulletin de la Société française de Dermatologie*, Paris, 1922, XXIX. (Réunion de Strasbourg, pp. 29-34.)

— Traitement de la syphilis par l'émétique de bismuth. *I^{er} Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de Langue française, Paris, 8 juin 1922*, Paris, Masson, 1923, in-8°, pp. 231-234. (Inconvénients et accidents, p. 233.)

PALLAZY (S.). — Sulla stomatite da bismuto. *Stomatologia*, Mileno, 1922, XX, pp. 367-380.

PASINI (A.) — I preparati di bismuto nella cura della sifilide. *Giornale italiano*, Milano, 1922, LXIII, p. 814-826. (Inconvénients, p. 815).

PAYENNEVILLE. — Quelques considérations sur l'emploi des sels de bismuth dans le traitement de la syphilis. *Normandie Médicale*, Rouen, 1922, XXXIII, pp. 210-212.

PEYRI (J.-M.). — Sur le traitement de la syphilis par les préparations de bismuth. *I^{er} Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de Langue française, Paris, 8 juin 1922*, Paris, Masson, 1923, in-8°, p. 243.

PINARD (M.) et MARASSI. — Dermite exfoliatrice consécutive à des injections intramusculaires de bismuth. *Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, XXXVIII, 1922, n° 20, pp. 1.434-1.435.

POMARET (M.). — La question des sels de bismuth. *La Médecine*, IV, 1922, n° 2, novembre, pp. 130-131.

— General review of the new arsenic and bismuth preparations in syphilis. Urologie etc ut ancous. *Review*, XXVI, 1922, n° 12, pp. 760-768.

QUEYRAT (L.). — Prophylaxie et traitement de la syphilis. *Paris Médical*, XII, 1922 n° 9, pp. 177-184. (Stomatite bismuthique.)

RENAULT (A.). — Evolution actuelle du traitement de la syphilis. *Monde Médical*, XXXII, 1922, n° 612, 15 octobre, pp. 645-651. (Accidents, p. 649.)

SAZERAC (R.) et LEVADITI (C.). — Action de certains dérivés phénoliques du bismuth sur la syphilis. *Comptes rendus hebdomadaires de la Société de Biologie*, Paris, 1922, LXXXVI, pp. 1064-1066.

— Action du bismuth en tant que corps simple sur la syphilis. *Comptes rendus hebdomadaires de la Société de Biologie*, Paris, 1922, LXXXVI, pp. 817-819.

— Action du bismuth sur la syphilis et sur les trypanosomiasés du Nogana. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, CLXXII, 1921, p. 1.391.

— Traitement de la syphilis par le bismuth. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, CLXXIII, 1921, pp. 338-340, n° 5.

— Etude de l'action thérapeutique du bismuth sur la syphilis. *Annales de l'Institut Pasteur*, Paris, 1922, XXXVI, pp. 1-31, janvier.

— Action de certains dérivés du bismuth sur la syphilis. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, Paris, 1921, CLXXIII, pp. 1.201-1.204.

SERAZY et POMARET. — Principes du traitement arsénobismuthique de la syphilis. *Progrès Médical*, XLIX, 1922, n° 8, 25 février, pp. 85-86.

SIMON (C.). — Chancre et roséole syphilitiques. Traitement par le bismuth. Néphrite aiguë. Reprise du traitement bismuthique avec tolérance parfaite. *Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1922, n° 7, pp. 336-338. (Albuminurie, céphalée, délire.)

— Le traitement de la syphilis par le bismuth. *Journal Médical Français*, XII, 1923, n° 3, mars, pp. 98-109. (Inconvénients, p. 106.)

— A propos de la néphrite bismuthique. *Bulletin Médical*, Paris, 1922, 23 décembre, p.1.052.

SIMON (C.) et BRALEY (J.). — Le bismuth dans le traitement de la syphilis. *Bulletin Médical*, Paris, 1922, XXXVI, pp. 523-527.

- Notes sur 113 cas de syphilis, traités par les nouveaux sels insolubles de bismuth. *I^{er} Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de Langue française, Paris, 8 juin 1922*, Paris, 1923, Masson, in-8, p. 238. (Liseré, stomatites phénomènes divers, céphalée, vertiges).
- TIXIER (L.). — Syphilis héréditaire nerveuse, remarquablement influencée par les injections intramusculaires de tartro-bismuthate de potassium et de sodium. *Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, XXXVII, 1922, n° 29, pp. 1.724-1.729.
- TZANCK (A.). — Syphilis maligne précoce, traitée par le bismuth. *Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1922, n° 5, pp. 197-198.
- VEBER (T.). — Le tartro-bismuthate de potassium et de sodium dans le traitement de la syphilis. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, Paris, 1922, LXXXVI, pp. 891-893.
- WALLON (E.). — Le bismuth dans le traitement de la syphilis. *Thèse de Paris*, 1922, in-8°, n° 370. (Accidents et inconvenients).
-

TABLE DES MATIERES

Avant-propos.	7
Introduction	9
Historique	11
Plan.	14

Première Partie :

Chapitre premier. — Généralités sur la Syphilis	17
Chapitre II. — Les Médicaments spécifiques. — Les Indications et Contre-indications du Bismuth	23
Chapitre III. — Les différents sels de Bismuth.	27

Deuxième Partie :

Chapitre premier. — Les Observations	39
Chapitre II. — Les Résultats.	51

Troisième Partie :

Chapitre premier. — Evolution du Bismuth dans l'Organisme	55
Chapitre II. — Les Accidents bismuthiques . .	59
Chapitre III. — Prophylaxie des Accidents . .	63
Conclusions	65
Bibliographie.	67
